

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 258

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Roger RONDOUIN

Née le 25 Juillet 1940 à FEZ (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

LES ASPECTS ENDOCRINIENS
DE CERTAINS CANCERS BRONCHIQUES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI*

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Roger RONDOUIN

Née le 25 juillet 1940 à Fez (Maroc)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LES ASPECTS ENDOCRINIENS DE
CERTAINS CANCERS BRONCHIQUES

--

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.),
 DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD
 d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A),
 HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M),
 LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-
 SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G),
 MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTHILLIS (D),
 PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN

Georges BROUET

1er assesseur

Daniel BARGETON

2e assesseur

Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A)
.....	{ HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie patho-	DELARUE (J)
logiques à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
.....	{ JAYLE (M.F)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
.....	{ POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre per-	BOURLIERE (F)
sonnel)	HARTMANN (L)
.....	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DJOURNO (A)
.....	{ DOGNON (A)

Biophysique médicale		
à titre personnel		KELLERSHOHN (L)
- -		GOUGEROT (L)
- -		ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale		MATHE (G)
Génétique fondamentale		LEJEUNE (J)
		{ COUJARD (R)
Histologie et Embryologie		{ TUCHMANN-
		{ DUPLESSIS (H)
à titre personnel		RACADOT (J)
Microbiologie		FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie		TOURNIER (P)
à titre personnel		BARBIER (P)
Parasitologie		LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P)
à titre personnel		LOEPER (J)
Pharmacologie		{ BOISSIER (J.R)
		{ LECHAT (P)
		{ BARGETON (D)
Physiologie		{ MALMEJAC (J)
		{ PARROT (J)
à titre personnel		DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports		SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale		FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive		BOYER (J)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie		DEROBERT (L)
Pathologie exotique		BRUMPT (L.C)
		{ BUGE (A)
		{ BRICAIRE (H)
Pathologie médicale		{ CORNET (A)
		{ HOUSSET (E)
		{ LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale

à titre personnel	AZERAD (E)
-	BOUR (H)
-	BROCARD (H)
-	CAROLI (J)
-	FACQUET (J)
-	LAMBLING (A)
-	LAUNAY (Cl.)
-	PAYET (M)
-	PERRAULT (M)
-	SIGUIER (F)
-	WORMS (R)
-	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieu- ses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

Clinique des maladies du sang		
(Broussais)		BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)		ANDRE (R)
- - -		BOUSSER (J)
- - -		DREYFUS (B)
Cliniques médi- cales	{ Bicêtre	DEPARIS (M)
	{ Broussais	MILLIEZ (P)
	{ Cochin	PEQUIGNOT (H)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	{ Pitié	DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine	BOUDIN (G)
	-	CONTE (M)
	-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-
(Broussais)		BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales		
(Antoine-Chantin)		DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)		RAMBERT (P)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Cli- matologie (Bichat)		DEBRAY (Ch)
à titre personnel		GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques		
(Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J)
à titre personnel		RICHET (G)
- - -		CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale		
(Enfants-Malades)		ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants		
(Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H)
à titre personnel		LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de pué- riculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
	{ LEDOUX -
Electroradiologie	{ LEBARD (M)
	{ LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)
2°- <u>Chirurgie</u>	
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	{ LAURENCE (G)
Pathologie chirurgicale	{ KUSS (R)
	{ N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A)
Chaires de Cliniques :	
Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

MM.

Cliniques chirurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	{ -	BAUMANN (J)
	{ Cochin	LEGER (L)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ St-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique(Cochin)....	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)...	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
	{ CARTIER (P)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P)
	{ NORMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
	{ BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER(G)
	{ BLANCHER (G)
Hygiène	{ CORRE-HURST(Me L)
	{ CECCAL (P)
Médecine légale	{ HADENGUE (A)
	{ FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE(M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
	{ COURSAGET (J)
Physique médicale	{ GREMY (F)
	{ PELLERIN (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD (Fr.)
	{ HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVER- SITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F) Mlles DUMITRE (P), (LAURENT(H), LE NOIR(G)
	{ Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F)
Bibliothécaires	{ ROBERGE (D), (LE QUANG LINH (G), (REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A mon PERE

A ma MERE

A mon MARI

A ma BELLE-MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection

A mes FRERE et SOEURS

A mes GRANDS-PARENTS

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
notre thèse

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres des Hôpitaux

et de la Faculté de Médecine de Paris

LES ASPECTS ENDOCRINIENS
DE CERTAINS CANCERS BRONCHIQUES

-:-

INTRODUCTION

-:-

Jusqu'à ces dernières décennies, médecins et chirurgiens se trouvaient désarmés devant le diagnostic de tumeur maligne, et aucun moyen ne permettait d'enrayer une évolution plus ou moins rapidement mortelle.

Mais des progrès ont été accomplis, en chirurgie, en radiothérapie, en chimiothérapie, de sorte qu'au contraire, tous les efforts ont été déployés et le sont toujours, vers le but d'un dépistage précoce du cancer. Bien des moyens le permettent, mais encore faut-il qu'une médecine préventive vigilante soit systématiquement appliquée.

Dans le même ordre d'idées, on a beaucoup étudié les tableaux cliniques par lesquels un cancer peut se manifester précocement ; on a ainsi été amené à préciser les symptomatologies trompeuses, qui ont été rassemblées sous le nom général de "syndromes paranéoplasiques".

Parmi ceux-ci, nous avons été plus particulièrement attirée, à l'occasion d'une observation dont nous ne possédons malheureusement plus le dossier, mais qui concernait un cancer primitif des bronches donnant initialement un tableau d'hypercorticisme. Nous avons donc décidé, sur le conseil de nos Maîtres, de repren-

dre dans son ensemble la question des possibles manifestations endocriniennes du cancer bronchique. Déjà, dans ce domaine, les possibilités sont nombreuses et diverses, puisque l'hypophyse, les parathyroïdes, la thyroïde peuvent connaître chez un porteur de néo bronchique une hyper-activité suffisante pour créer un syndrome endocrinien souvent d'allure primitive. En ce qui concerne la seule hypophyse, d'ailleurs, ses expressions paranéoplasiques sont aussi nombreuses que les hormones qu'elle sécrète, et l'on a pu observer des syndromes Cushingoïdes, des gynécomasties, des hypergonadotrophinuries ; la question est donc vaste, et elle risque d'englober une large part de l'endocrinologie.

Notre modeste travail n'aura pas l'ambition d'épuiser le sujet, mais plutôt d'envisager sur le plan pratique les états hormonaux susceptibles de coexister avec une tumeur maligne primitive des bronches, afin qu'éventuellement cette dernière, si elle est encore méconnue, ou latente, puisse être rapidement dépistée.

Nombre d'endocrinopathies paracancéreuses apparaissent également chez un porteur de cancer bronchique déjà connu ; mais là encore la question est intérêt du double point de vue dogmatique et pratique : en effet, les manifestations cliniques, biologiques, anatomiques, dissociées ou associées, paraissent vraisemblablement liées à une anomalie de sécrétion hormonale. Mais ces manifestations qui surviennent au cours de l'évolution de la tumeur, disparaissent si celle-ci guérit, sans toutefois appartenir au cancer lui-même. Disons en effet tout de suite que dans l'étude que nous présentons, et qui se limite aux syndromes paranéoplasiques des tumeurs malignes primitives des bronches, les métastases siégeant

en tissu endocrinien ne sont pas envisagées : elles restent hors de la question ici étudiée.

Les syndromes endocriniens des tumeurs bronchiques sont selon J.P. RAYMOND au nombre de six : sécrétions inapparentes d'hormones diurétiques (70 cas collationnés en juillet 1968); Cushing (60 cas), hypercalcémies (40 cas), hyperthyroïdies (une dizaine), gynécomasties (très nombreuses) une dizaine de carcinoïdes enfin. Les syndromes paranéoplasiques demeurent cependant exceptionnels, si l'on se souvient que les cancers broncho-pulmonaires sont de plus en plus nombreux et qu'en 1966 en France on en a dénombré plus de 8 000. Par ailleurs, seules certaines formes histologiques de tumeurs bronchiques malignes paraissent susceptibles de donner lieu à des manifestations endocriniennes. Il y a donc un intéressant problème physiopathogénique que nous poserons, sans pouvoir sans doute le résoudre.

o

Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous voudrions citer quelques noms, quelques dates - récentes d'ailleurs - quelques faits, dont la réunion constitue déjà un dossier documentaire important, et qui mérite d'être consulté.

Pour ne parler que de ces dernières années, nous dirons que les carcinoïdes bronchiques ont été bien étudiés en 1960 par DELARUE, LAUMONIER et LAQUERRIERE ; en 1963 De LEOBARDY, J.P. BINET et leur collaborateur ont décrit le pouvoir sécrétoire des épithéliomas bronchiques malins à stroma remanié, avec réalisation du syndrome carcinoïde ; GIRARD et PLAUCHU en 1963 encore apportent un nouveau cas de carcinoïde sécrétant d'origine bronchique, considéré comme d'origine digestive jus-

qu'à la vérification. Le microscope électronique a permis à BOUTEILLE et DELARUE d'étudier la sécrétion des carcinoïdes bronchiques (1964). MELMON en 1965 en apporte des cas ; EVEN dose à leur niveau les hydroxyindoles ; AZZOPARDI apporte toujours en 1965 un cas de syndrome carcinoïde, cette fois encore en rapport avec un cancer bronchique à petites cellules ; STOVIN la même année en rapporte des cas ; VERLEY et KOURILSKY publient une étude au microscope électronique des tumeurs carcinoïdes des bronches ; PARIENTE, EVEN et BROUET en 1967 donnent une étude ultrastructurale de ces tumeurs.

En ce qui concerne les manifestations endocriniennes hypophysaires, elles se groupent sous différents chefs : l'hypergonadotrophinurie, signalée par FUSCO et ROSEN dès 1961, observée par FARMAN et COLWELL en 1967, par THIBAUT en 1968 par ROSEN à nouveau la même année 1968.

Ces derniers temps, des revues d'ensemble de la question ont été faites par J.P. RAYMOND et BROUET, qui exposent les diverses manifestations endocriniennes paranéoplasiques susceptibles d'être observées dans le cancer bronchique : ces auteurs parlent ainsi des "formes endocriniennes du cancer bronchique primitif". En 1968 encore, R. BERNHEIM insiste sur "une nouvelle activité paranéoplasique des cancers bronchopulmonaires, la sécrétion des gonadotrophines" tandis que BECKER, COTTRELL et collaborateurs apportent des observations de cette forme hormonale particulière.

De ces divers documents, de l'enseignement que nous avons reçu de nos Maîtres, nous avons tiré un plan de travail qui sera le suivant :

dans une Première Partie, nous grouperons les faits anatomocliniques, en distinguant :

les syndromes d'origine hypophysaire, hypercorticisme type Cushing, hypergonadotrophinurie, sécrétion d'hormones antidiurétiques avec le syndrome biologique qui en dérive ;

les syndromes parathyroïdiens, les hypercalcémies ;

les syndromes thyroïdiens,
enfin le syndrome carcinoïde ;

dans une Seconde Partie, nous tenterons d'établir la parenté anatomophysiopathologique des cancers bronchiques d'expression endocrinienne, en précisant la nature histologique de la tumeur primitive, puis en abordant la physiopathologie des faits observés.

PREMIERE PARTIE

-:-

LES FAITS ANATOMOCLINIQUES

-:-

De l'étude des formes endocriniennes du cancer primitif des bronches, il apparaît :

- tout d'abord que le sexe masculin semble exclusivement frappé ;
- ensuite, que l'âge des malades dans les observations est l'âge du cancer bronchopulmonaire, c'est-à-dire la soixantaine ;
- que la fréquence des manifestations endocriniennes cliniques n'exprime pas la fréquence réelle de ces syndromes paranéoplasiques hormonaux, qui peuvent demeurer latents, méconnus : lors de la vérification anatomique de sujets morts d'un cancer bronchique, il n'est pas rare de constater une hyperplasie des surrénales ; l'hypercorticisme biologique semble même un trait spécifique des cancers bronchopulmonaires, son apparition est un signe de gravité (J.P. RAYMOND) ;
- qu'enfin le diagnostic d'endocrinopathie n'est porté qu'après que le cancer bronchique ait été reconnu, cela dans deux cas sur trois ; dans un tiers des cas par contre, le tableau endocrinien est le premier en date, ou, plus exactement dit, le premier à être diagnostiqué ; si bien que chez un malade susceptible d'être porteur d'un cancer bronchique, par son âge, par une symptomatologie en-

core atypique, des signes compatibles avec un dérèglement hormonal doivent être le point de départ d'explorations plus poussées, avec à l'esprit l'idée d'une origine néoplasique de l'endocrinopathie.

Pour la commodité de notre exposé, nous avons dressé une liste des syndromes susceptibles d'être observés, en les groupant selon la glande endocrine vraisemblablement en cause. Des tableaux anatomocliniques mixtes peuvent également s'observer, de même que l'origine précise au niveau de l'une des glandes endocrines peut demeurer discutée : par exemple, devant un syndrome d'hypercorticisme, faut-il admettre une atteinte directe et primitive des corticosurrénales, ou au contraire une action d'abord hypophysaire, corticotrope, et secondairement la réaction du cortex surrénal? Nous verrons en cours d'étude l'intérêt à porter à cette distinction.

o

I - Syndromes hypophysaires

Etant donné la diversité des hormones élaborées au niveau de l'hypophyse, on pouvait s'attendre à ce que les endocrinopathies néoplasiques à point de départ pituitaire accompagnant le cancer primitif des bronches revêtent des aspects différents :

a) Hypergonadotrophinie

C'est là un syndrome hormonal nouvellement identifié chez les porteurs de cancer primitif des bronches.

Après FUSCO et ROSEN en 1961, FARMAN et COLWELL ont rapporté en 1967 l'observation d'un Noir américain de 49 ans, chez qui le diagnos-

tic de cancer bronchique avait été porté cliniquement devant l'existence d'une gynécomastie et d'une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique.

Ce malade, gros fumeur, avait présenté une récente dégradation de l'état général et une image radiologique pulmonaire compatible avec le diagnostic de cancer bronchique. On intervint pour confirmer l'existence d'un adénocarcinome, dont l'exérèse fut possible. Les douleurs rhumatoïdes et la gynécomastie disparurent très rapidement, en quatre et en vingt jours, respectivement, après l'ablation de la tumeur. Mais cette évolution favorable fut de courte durée, interrompue rapidement par la constitution d'un syndrome de compression médullaire. Malgré une tentative chirurgicale, une quadriplégie se constitua et le malade devait mourir de paralysie respiratoire le 70^e jour post-opératoire.

Ce syndrome de dysacromélie et de gynécomastie en présence d'un cancer bronchique a été particulièrement bien étudié dans ce cas ; pour la première fois en effet il a été possible de démontrer l'existence d'un gradient artério-veineux des hormones gonadotropes au travers de la masse tumorale.

La concentration veineuse en F.S.H. en aval de la tumeur était sensiblement plus importante que dans la circulation sanguine artérielle en amont de la tumeur. En estimant le volume du courant sanguin traversant la tumeur à 100 millilitres et la différence de concentration hormonale artério-veineuse à 7 m/U de F.S.H. il a été possible de calculer la production d'hormone, qui a atteint 100 Unités par 24 heures. Cette quantité aurait été suffisante pour provoquer chez une femme un déve-

loppement folliculaire ou des ovaires kystiques. Après l'exérèse chirurgicale de la tumeur bronchique, le taux de F.S.H. devait retomber à la normale, ce qui confirme bien son origine tumorale.

En outre, en ayant recours à des techniques radio-immunologiques, il a été possible d'établir l'existence dans la tumeur de F.S.H. et de L.H. Mais ces hormones folliculo-stimulantes et lutéinisante n'ont pas été retrouvées au niveau des métastases ganglionnaires et hépatiques du cancer primitif des bronches. En ce qui concerne l'hormone lutéinisante, les auteurs ont fait remarquer que du vivant du malade, il n'y a pas eu de gradient artérioveineux pré et post-tumoral notable. Il faut donc supposer que l'hyperproduction d'hormone lutéinisante à partir de l'hypophyse ou à partir de la tumeur avait subi des variations dans son taux de sécrétion.

Sur le plan pathogénique, il y a lieu également d'admettre une relation entre l'hyper-sécrétion de gonadotrophines et la gynécomastie. En effet, celle-ci a disparu dans les vingt jours qui ont suivi l'exérèse du cancer bronchique, alors que les taux hormonaux, tant de F.S.H. que de L.H. retombaient à la normale, et que l'élimination urinaire d'oestradiol et d'oestrone diminuait nettement. On peut également penser que la sécrétion testiculaire d'oestrogènes a été favorisée par la stimulation excessive exercée par les gonadostimulines. En 1961, le travail généralement considéré comme princeps de F.D. FUSCO et S.W. ROSEN concernait quatre observations d'hyper-sécrétion de gonadotrophines au cours de cancers bronchiques anaplasiques ; dans les quatre cas, ces auteurs ont constaté l'existence d'une hyperplasie des cellules interstitielles du testicule.

En ce qui concerne enfin l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, il est vraisemblable de lui attribuer également une origine hormonale : ce qui a été constaté dans d'autres observations. CULLEN et MASKERY en 1966 ont décrit chez plusieurs femmes enceintes un syndrome d'hippocratisme digital avec ostéoarthropathie hypertrophique pneumique, qui a récidivé au cours de plusieurs grossesses successives. Dans le même ordre d'idée, après l'ablation du cancer bronchique, FAIMANN a constaté que seules les douleurs ont rapidement rétrogradé au niveau des articulations, tandis que les lésions osseuses radiologiques persistaient, inchangées. Dans de tels cas il a été établi que la périostose engainante ou bien persiste jusqu'à la mort du malade, ou bien ne régresse que très lentement, des mois après l'intervention.

Pour revenir à la différence entre sang veineux et sang artériel en ce qui concerne les taux d'hormones gonadotropes, il ne faut pas oublier que BARIETY et COURRY avaient de leur côté fait des constatations analogues.

R. BERNHEIM rapproche la sécrétion des gonadotrophines comme cause d'un syndrome paranéoplasique à partir d'un cancer primitif des bronches, de la production de substances douées d'activités hormonales par des tumeurs malignes développées aux dépens de tissus non endocriniens : sécrétion de gonadotrophines par certaines tumeurs testiculaires chez l'homme, par les choriocarcinomes et leurs métastases chez les deux sexes, récemment, sécrétion de gonadotrophine par quelques hépatoblastomes chez l'enfant, par des cancers surrenaliens, par des tumeurs indifférenciées de siège rétro-péritonéal.

Très proches des quatre observations de cancers anasplastiques du poumon chez des malades porteurs de gynécomastie et présentant une sécrétion élevée de gonadotrophines par la tumeur bronchique, cas rapportés par FUSCO et ROSEN, il faut rappeler que tout dernièrement, en 1968, BECKER et collaborateurs, ROSEN et BECKER, ont rapporté deux nouvelles observations du même type.

Le cas de ROSEN et BECKER, en association avec SCHLAFF EASTON, GLUCK, concerne un homme de 70 ans traité pour tuberculose du poumon droit. Survient une gynécomastie, qui incite à rechercher une hypersécrétion des gonadotrophines. On ne trouve pas de tumeur testiculaire, pas davantage de gonadotrophines urinaires à la méthode d'inhibition de l'agglutination de Wide et Gemzell : on attendit ainsi un an avant de pouvoir porter un diagnostic, devenu évident par l'altération de l'état général, et par la découverte d'un cancer épidermoïde du côté opposé au foyer bacillaire. Une nouvelle recherche de gonadotrophines urinaires demeura négative avec la première méthode utilisée ; par contre la méthode biologique permit d'obtenir une réponse positive à 200 Unités Souris. Des dosages plasmatiques, en recourant à la méthode radio-immunologique, devaient confirmer que les gonadotrophines atteignaient un titre anormalement élevé.

Un bilan endocrinien complet s'avéra normal, en particulier la sécrétion des oestrogènes n'était pas augmentée.

Dans le cas de BECKER, les circonstances sont très voisines de l'observation précédente. Cette fois encore il s'agissait d'un homme, âgé de 74 ans, chez qui une symptomatologie pulmonaire avec atteinte profonde de l'état

général amena rapidement la découverte d'un cancer : ici encore, épidermoïde et broncho-pulmonaire. La gynécomastie d'apparition récente fit rechercher, d'ailleurs sans résultat, une tumeur testiculaire. On se livra à de nombreuses explorations endocriniennes, et à une étude comparative très poussée des résultats fournis par la méthode de dosage biologique d'une part, par la méthode de l'inhibition de l'agglutination d'autre part : la discordance dans les résultats des deux méthodes mérite d'être soulignée.

Dans ces deux observations, on a cherché à freiner la sécrétion des gonadotrophines en administrant aux malades des doses élevées de testostérone, de progestérone, d'oestradiol, de corticoïdes : aucun résultat ne fut obtenu, ce qui confirme la totale autonomie de la sécrétion tumorale.

Dans les deux cas, l'évolution fut rapidement fatale, et une étude histologique complète a été possible. La tumeur était primitivement bronchique ; quant aux testicules, ils ont montré :

- d'une part, l'absence de toute lésion tumorale, même cicatricielle : un choriocarcinome a pu être formellement éliminé ainsi que la nature secondaire du cancer pulmonaire ;

- d'autre part, et en opposition avec l'hyperstimulation hormonale provoquée par la sécrétion tumorale, les tubes séminifères ne présentaient qu'une très discrète sclérose, tandis que les cellules de Leydig avaient conservé un aspect sensiblement normal.

BERNHEIM, commentant ces deux observations, en tire quelques conclusions :

- ces deux cas montrent bien le polymorphisme extrême du potentiel sécrétoire des cancers bronchopulmonaires. Lorsqu'on se trouve devant une gynécomastie d'apparition récente, il faut non seulement rechercher une éventuelle tumeur testiculaire, mais encore une tumeur maligne des bronches, puisque celle-ci paraît beaucoup plus souvent responsable de la gynécomastie, que celle-là ;

- les discordances susceptibles de survenir entre les résultats des deux méthodes de dosages des gonadotrophines urinaires méritent également attention. La nature véritable du ou des substances actives est encore bien incertaine, et il devient impérieux de procéder au dosage plasmatique radio-immunologique parallèlement aux méthodes de dosages biologiques. Histologiquement enfin, ce ne sont pas seulement les cancers bronchiques de type indifférencié qui peuvent sécréter des gonadotrophines, mais aussi des carcinomes épidermoïdes typiques, cette variété de tumeur ayant été constatée dans les deux cas précités.

Si les dosages de gonadotrophines chez des porteurs de cancer primitif bronchique sont récents et peu nombreux, par contre l'une des expressions cliniques de ces hypersécrétions hormonales, nous voulons parler de la gynécomastie, a été signalée à plusieurs reprises depuis quelques décennies. Dans une récente revue générale sur les formes endocriniennes du cancer bronchique primitif, J.P. RAYMOND indique que parmi les endocrinopathies paracancéreuses, la plus fréquente est la gynécomastie, qui peut être bilatérale, ou unilatérale, du côté du cancer. Alors que les syndromes d'hypercorticisme type Cushing appartiennent surtout à des cancers bronchiques à petites cellules, les gynécomasties appartiennent

le plus souvent aux carcinomes épidermoïdes.

o

b) Hypersécrétion d'hormones antidiurétiques

Chez les porteurs de cancer primitif des bronches on a récemment décrit un syndrome polyuropolydypsique, qui doit être distingué d'un diabète insipide métastatique. A vrai dire il s'agit de faits connus depuis longtemps, puisque c'est en 1938 que WINKLER et CRANKSHAW ont décrit pour la première fois une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ; on lui a également donné le nom de syndrome de Schwartz et Bartler, auteurs qui ont publié des cas en 1957. Depuis on estime à une vingtaine le nombre des observations publiées, qui concernent presque toutes des carcinomes bronchiques à petites cellules, avec les cas de ROUMAGOUX et PIROLLET, de FAYE, CHRETIEN et BROUET, de BOWER, MASON et FORSHAM.

Les caractéristiques de ce syndrome hydro-électrolytique paranéoplasique sont :

- une hypotonie plasmatique considérable,
- une hyponatrémie importante,
- une hyperosmolarité urinaire,
- une natriurèse augmentée.

On ne trouve aucun signe de déshydratation extra-cellulaire symptomatique d'une insuffisance surrénalienne, et l'hypertonie urinaire n'est pas due à un trouble de la filtration glomérulaire. Il s'agit d'un état d'antidiurèse originale, dont la nature hormonale apparaît comme probable : on a en effet retrouvé un taux notable d'hormone ou de substance antidiurétique dans les urines, ou dans le tissu tumoral. Mais l'hyponatrémie paraît elle relever de deux causes :

- d'une part, de la rétention hydrique qui dilue les volumes extra-cellulaires,
- d'autre part, de la fuite sodée urinaire.

Cette fuite sodée urinaire ne paraît d'ailleurs pas due à un mécanisme univoque, et THIBAULT pense qu'il faut envisager une inhibition de la sécrétion d'aldostérone par l'hypervolémie, ou peut-être aussi la mise au repos des volo-récepteurs auriculaires et carotidiens, mais surtout, un mécanisme rénal avec augmentation de la filtration glomérulaire et trouble de la réabsorption tubulaire proximale.

Cette "hypersécrétion inappropriée" et non freinable, d'hormone antidiurétique, associée, dans de très rares cas, à une hormone mélanotrope, paraît avoir, selon AMATRUDA et DELAERE son origine moins dans les métastases cérébrales de la tumeur que dans le cancer bronchique lui-même. Si la connaissance des anomalies humorales ne contribue pas à la détection du cancer qui a déjà atteint un degré évolutif avancé lors de leur constatation, du moins peut-on mieux interpréter et combattre ces perturbations par la restriction hydrique et la poursuite du traitement antitumoral.

BOWER, MASON et FORSHMAN, en 1964 ont publié un cas de cancer bronchique au cours duquel ils ont constaté une activité antidiurétique du plasma. Ces auteurs ont collationné une vingtaine d'observations publiées antérieurement à 1964 et dans lesquelles il s'agissait d'un cancer bronchique associé à des troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytiques; ces troubles reproduisaient les effets d'une hypersécrétion d'hormone antidiurétique. Dans le cas de BOWER et collaborateurs, il a même été possible d'extraire de la tumeur bronchique et de ses métastases hépatiques une subs-

tance douée elle aussi des mêmes effets antidiurétiques.

L'effet antidiurétique observé chez ces malades paraît cependant indépendant des manoeuvres qui, normalement, inhibent la sécrétion neuro-hypophysaire antidiurétique, puisque cet effet a pu être observé après la destruction de la post-hypophyse par une métastase néoplasique. Il semble donc qu'il ne s'agit finalement pas d'hypersécrétion post-hypophysaire, mais de la sécrétion anormale par la tumeur bronchique elle-même d'une substance douée d'une action antidiurétique.

Fin 1967, FAYE, CHRETIEN, Mme ANDRE BOUGARAN, R. PARIENTE, J. CHEVALLIER et G. BROUET ont rapporté un cas de syndrome de Schwartz Bartter au cours d'un carcinome anaplasique des bronches : ce qui fut confirmé par le dosage de l'activité antidiurétique dans le plasma, les urines, et le tissu tumoral. On a pratiqué une étude ultrastructurale de la tumeur ; la découverte de grains de sécrétion prouve son caractère endocrine et apporte un argument de valeur quant à l'origine du matériel antidiurétique. On a pratiqué une étude des actions rénales de perfusions d'angiotensine à dose pressive et subpressive, d'urée de mannitol et de calcium. Le sodium était normal mais le potassium a été trouvé très abaissé. Les liquides extra-cellulaires, l'eau totale, étaient élevés. Le volume plasmatique, mesuré à plusieurs reprises, a été trouvé relié linéairement à la natrémie en fonction de l'apport hydrique. La sécrétion et l'excrétion de l'aldostérone ont été étudiées parallèlement à l'activité rénine plasmatique, et à la mesure de la masse sanguine au cours des cinq périodes en fonction d'apport d'eau et de sel variables, et après perfusion d'angiotensine,

orthostatisme, diurétiques, ACTH. L'effondrement de l'activité rénine plasmatique de façon constante, sans doute secondaire à l'hypervolémie permanente, a contrasté avec l'hyperaldostéronisme retrouvé : se pose donc le problème d'une régulation de l'aldostérone ne mettant pas en jeu le système rénine-angiotensine. La natriurèse a disparu après que se soit constitué un tableau de compression de la veine cave inférieure intra-thoracique (anatomiquement vérifié) alors que les excrétions d'aldostérone étaient normales.

De telles observations s'expliquent par les conceptions actuelles concernant l'hyponatrémie : hyponatrémie par dilution, la natriurèse (inhibition de la réabsorption sodée proximale par le "troisième facteur") et la régulation de la sécrétion d'aldostérone au cours des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et après obstruction de la cave inférieure. H. BRICAIRE a insisté sur l'actuelle augmentation de fréquence de syndromes de Schwartz Bartter avec troubles psychiques entraînant parfois l'hospitalisation. L'observation de FAYE, PARIENTE et BROUET, semble venir à l'appui du rôle sécrétant et non pas seulement stockant, de la tumeur bronchique. AMIEL a lui aussi observé un tel syndrome à la suite de la compression de la veine cave supérieure par un réticulo-sarcome, et LISSAC ayant observé plusieurs cas de syndrome de Schwartz-Bartter a fait doser l'activité rénine et l'a trouvée basse dans deux cas ; pour cet auteur, il y a lieu de demander un ionogramme en présence de tout cancer bronchique accompagné de crises convulsives ou de troubles de la conscience, avant de penser à une métastase cérébrale.

Citons enfin les deux cas de syndrome de

Schwartz-Bartter, ou sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, chez des malades porteurs de cancers bronchiques à petites cellules. Il y avait donc coexistence d'hyponatrémie et d'hyperosmolarité urinaire. La clearance de l'eau libre est demeurée constamment négative, malgré la surcharge en eau pure, en eau avec sel et sous dexaméthasone. On peut donc conclure à un syndrome non freinable d'hyper-sécrétion d'hormone antidiurétique. Le sodium échangeable dans un cas, le sodium et le potassium échangeables dans l'autre cas, se sont avérés sensiblement normaux. L'hyponatrémie est donc bien du type "hyponatrémie de dilution".

o

c) Hypercorticisme, syndrome de Cushing

J.P. RAYMOND en 1968 disait avoir collationné environ 60 cas de Cushing chez des porteurs de cancer primitif des bronches. La fréquence particulière de ce type de syndrome et des hyper-sécrétions de pitressine dans les cancers à petites cellules avait incité à penser que ces syndromes paranéoplasiques endocriniens étaient l'apanage de ce type histopathologique de tumeur. Il semble bien que l'hypercorticisme biologique soit un caractère assez spécifique des cancers broncho-pulmonaires et que son apparition soit un stigmate de gravité particulière. Sur 100 cas connus de syndrome d'hypercorticisme paranéoplasique 38 p.cent concernent, selon Ph. THIBAUT, une origine tumorale bronchique, fréquence qu'il faut encore augmenter si l'on admet que certaines thymiques sont en réalité des carcinomes bronchiques à diffusion médiastinale.

Des particularités cliniques caractérisent

l'hypercorticisme paranéoplasique : d'abord, l'âge des sujets, qui dans 50 p.cent des cas est inférieur à 50 ans ; ensuite le sexe des malades, non plus obligatoirement masculin, puisqu'un tiers des cas concernent des femmes. La maladie de Cushing survenant chez un porteur de cancer primitif des bronches est ordinairement grave, avec diabète sucré, amyotrophie importante, myasthénie, fréquemment troubles psychiques, oedèmes des membres inférieurs, pigmentation généralisée, ce qui donne souvent un aspect particulier au tableau clinique. Enfin l'évolution est rapide, toujours inférieure à un an, sans que la thérapeutique exerce sur elle une quelconque influence.

Sur le plan biologique, il est fréquent de constater une hypokaliémie avec alcalose. On n'a pas encore réussi à élucider pleinement les rapports entre l'hypokaliémie et les anomalies stéroïdiennes dites carcaturales, lesquelles échappent à peu près complètement aux épreuves de freination. Quelques malades atteints de cancer primitif du poumon ont présenté une alcalose hypocalcémique avec élimination importante des 17-OH urinaires, mais sans les signes cliniques d'un syndrome de Cushing. Faut-il considérer ce syndrome biochimique comme une étape initiale du syndrome paranéoplasique, l'évolution mortelle survenue rapidement empêchant sa pleine réalisation ? Ou bien s'agit-il d'une entité différente, conditionnée par des métastases au niveau des surrénales ? La question reste posée.

Il est intéressant de noter les modalités chronologiques diverses qui relient le syndrome endocrinien d'hypercorticisme et le cancer bronchique. Tous les rapports de temps sont possibles. Mais de nombreux éléments sont en

faveur d'une hypersécrétion proche de la corticotropine hypophysaire par la tumeur bronchique elle-même, de type le plus souvent dit "à petites cellules". La substance sécrétée par le cancer est alors très proche de l'ACTH, du point de vue biologique, physico-chimique, immunologique ; de plus cette substance "ACTH-like" est trouvée à des concentrations importantes dans le plasma sanguin, dans le tissu tumoral primitif, dans les métastases néoplasiques ; au contraire le taux d'ACTH intra-hypophysaire se trouve abaissé. Mais l'hypophysectomie ne diminue pas l'hypersécrétion de cette substance proche de l'ACTH ce qui prouve bien qu'il ne s'agit pas d'un stockage intra-tumoral d'une hormone hypophysaire. La substance polypeptidique isolée contient encore un facteur mélanotrope responsable de la pigmentation fréquemment observée, et qui, après exérèse de la tumeur, régresse au moins de façon temporaire ; parfois aussi on trouve un facteur responsable du syndrome carcinoïde associé.

L'observation de HEMLEY illustre bien cette possibilité de voir se constituer un syndrome de Cushing au cours d'un cancer bronchique :

Chez un homme de 38 ans, on décèle un cancer bronchique avec masse hilare droite et adénopathie médiastinale, confirmé par thoracotomie exploratrice : histologiquement, il s'agit d'un cancer bronchique anaplasique, caractérisé par des cellules en fuseau et surtout en grains de blé. On institue un traitement par roentgenthérapie, qui apporte 5 420 r tumoraux avec le cobalt 60. C'est au cours de ce traitement qu'apparaissent les éléments du Cushing, obésité, oedème périphérique, et les autres signes du syndrome ; au quatrième mois de l'évolution, confirmation par les examens biochimiques. Les clichés du crâne et du squelette sont

négatifs, mais on constate l'augmentation de volume de la surrénale gauche (pneumo-péritoine présacré). On procède à l'exérèse d'une tumeur surrénalienne qui pèse 160 g et mesure 12,5 g sur 3,3 cm. Les tests biologiques redeviennent sensiblement normaux. Le malade meurt un an après le diagnostic de tumeur bronchique.

L'examen histologique a montré l'identité de structure de la tumeur surrénalienne et de la tumeur bronchique primitive, la première étant une métastase de la seconde. Cependant la métastase surrénalienne n'était pas organisée, et provoquait l'amincissement et le remaniement de la corticale de la glande. Elle a donc été selon toute vraisemblance la cause du syndrome de Cushing : nous ne nous trouvons donc pas ici devant un syndrome paranéoplasique endocrinien dans le sens strict du terme.

Par contre le cas rapporté par PERGOLA, GALLIAN, BERNADES et CACHIN paraît davantage illustrer le syndrome d'hypercorticisme encore qu'ici encore des métastases surrénaliennes aient été constatées à l'autopsie. Mais intravital l'intérêt réside dans l'apparition primitive chez un homme de 52 ans de troubles psychiques importants, d'une asthénie, d'une alcalose et d'une forte hypokaliémie : on recherche, et l'on découvre un cancer bronchique. L'évolution fut rapidement fatale. A la vérification, on trouve bien le cancer bronchique à petites cellules, mais aussi des métastases hépatiques, pancréatiques, et surrénales : en particulier une hyperplasie cortico-surrénale portant sur la couche fasciculée. On constate en outre une hémossidérose hépato-pancréatique associée.

Mais il faut souligner dans cette observation l'absence de signes cliniques d'hypercor-

ticisme ; l'évolution récessive de l'alcalose et de l'hypokaliémie, d'abord très importantes, avec une réserve alcaline à 46,5 mEq, un pH à 7,58, une kaliémie à 2,3 mEq ; à la phase terminale, tout revint à la normale ce que l'on peut expliquer par une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperazotémie. Enfin dès le début des accidents on a constaté une hyperammoniémie, sans insuffisance hépatique ni hypertension portale causales, mais due sans doute à l'alcalose. La conclusion des auteurs a été :

une alcalose hypokaliémique très accentuée, en apparence isolée doit toujours faire penser à un hypercorticisme secondaire à une tumeur maligne, de siège le plus souvent bronchique.

II - SYNDROMES PARATHYROIDIENS

Faut-il attribuer à une perturbation hormonale parathyroïdienne les hypercalcémies parfois constatées chez les sujets atteints de cancer primitif des bronches ? Toujours est-il qu'un syndrome hypercalcémique paranéoplasique a été observé, et l'on compte actuellement une cinquantaine de cas publiés. Mais la tumeur primitive siège plus volontiers au niveau du rein, du sein, de l'ovaire, ou bien elle comporte des métastases osseuses ; les hypercalcémies des cancers bronchiques sont plus rares.

Cliniquement, on constate des signes de la série neurologique : asthénie, somnolence, voire coma ; de la série digestive : anorexie, nausées, vomissements, constipation ; de la série rénale : polydipsie, polyurie. Mais dans la plupart des cas, ou bien ces manifestations demeurent méconnues, ou bien elles sont mises en relation directe avec l'évolution du cancer. Seuls les dosages biologiques vont permettre

d'isoler un syndrome humoral particulier, associant une hypercalcémie avec hypercalciurie, une hypophosphorémie avec hyperphosphaturie, une alcalose avec fuite des ions sodium, magnésium et potassium.

Rien ne vient prouver que ce soit le tissu tumoral lui-même qui produise des substances proches de la vitamine D et susceptibles de rendre compte de l'hypercalcémie : d'ailleurs l'hypophosphorémie resterait inexpliqué ; on n'a pas davantage d'arguments en faveur du rôle de substances favorisant l'hyperfonctionnement des parathyroïdes : d'ailleurs, celles-ci n'ont pas été trouvées hyperplasiées. Par contre, dans 50 p.cent des cas, et grâce aux techniques immunologiques, GAULT et KINSELLA ont trouvé dans la tumeur ou dans ses métastases, des substances ayant les caractères antigéniques de la parathormone. Il est évidemment nécessaire, sur le plan pratique, de connaître ces anomalies et de tenter de les corriger, par la ré-équilibration hydro-électrolytique, par la corticothérapie, par les traitements antitumoraux. La gravité de l'évolution est encore accentuée par l'hypercalcémie : à partir d'une calcémie à 170 mg, ALBRIGHT parle de risques de mort clinique.

Selon V.C.I. CAREY, l'hypercalcémie serait beaucoup plus fréquente qu'on ne l'admet généralement au cours du cancer bronchique, et sur 100 malades examinés, cet auteur l'a retrouvée dans huit cas. Chez trois de ces malades porteurs de cancer primitif des bronches, la calcémie avait atteint des taux élevés : 180 mg, 170 mg et 170 mg respectivement, ce qui avait réalisé un syndrome d'intoxication calcique aiguë ; à noter que ces trois malades ne présentaient pas de métastases osseuses. Dans les cinq autres cas, un seul avait des mé-

tastases ; l'hypercalcémie avait entraîné un état de somnolence accentuée.

BERSON et YALOW ont étudié la teneur en hormone parathyroïdienne du plasma sanguin au cours de divers états pathologiques : adénomes parathyroïdiens, urémies, mais aussi cancers bronchiques. Dans ce dernier cas, la teneur du plasma sanguin en hormone parathyroïdienne a été trouvée variable, mais souvent supérieure aux taux physiologiques, malgré une azotémie et une calcémie normale. D'où la conclusion que ces tumeurs primitives des bronches produisent probablement toujours de faibles quantités d'hormone parathyroïdienne, bien qu'elles ne soient que rarement accompagnées d'un hyperparathyroïdisme avec hypercalcémie, hypercalciurie et hypophosphatémie.

III - SYNDROMES THYROIDIENS

J.P. RAYMOND dit avoir trouvé dans la littérature une dizaine de cas d'hyperthyroïdies chez des sujets porteurs de tumeurs bronchiques primitives. Ici encore on peut admettre la sécrétion d'une hormone proche de la thyroïdostimuline hypophysaire, mais au niveau du cancer bronchique. L'hyperplasie de la glande relais, en l'espèce la thyroïde, aurait été parfois signalée.

IV - SYNDROMES HYPOGLYCEMIQUES

Si cette fois nous parlons de la nature du trouble humoral, et non pas de son siège, c'est qu'en fait l'apparition d'hypoglycémie chez les porteurs de cancer primitif des bronches demeure rare et de mécanisme obscur. J.P. RAYMOND écrit que l'hypoglycémie n'apparaît jamais

au cours du cancer bronchique primitif.

Tel ne semble pas être l'avis de Ph. THIBAUT, pour qui le syndrome hypoglycémique déjà décrit au cours des tumeurs méenchymateuses de la plèvre et du médiastin, de cancers du foie, voire de carcinomes surrénaux ou digestifs, a été observé par HUNGER et collaborateurs lors de l'évolution de cancers bronchiques ou de leurs métastases. Le tissu tumoral peut en effet sécréter des substances très voisines du glucagon et de l'insuline, qui sont les responsables d'accidents hypoglycémiques sévères. L'exérèse de la tumeur bronchique est souvent suivie d'une phase d'exacerbation des accidents hypoglycémiques. Mais par la suite, ceux-ci peuvent disparaître, pour se manifester à nouveau si la tumeur récidive.

V - SYNDROMES CARCINOIDES

C'est là une éventualité importante, parce que plus fréquente que les autres formes de syndromes néoplasiques décrites précédemment. On a bien décrit, à l'occasion de tumeurs carcinoïdes d'autres localisations, en particulier digestives, ces accès de "flush" ; mais il semble bien qu'ils soient plus sévères en cas de localisation bronchique de la tumeur primitive. Les éléments du syndrome carcinoïde sont multiples :

- anxiété, trémulation, élévation thermique ;
- oedème facial, péri-orbitaire,
- exagération des sécrétions nasales et lacrymales,
- nausées, vomissements,
- hypotension artérielle, oligurie.

Selon MELMON, le syndrome carcinoïde survient

surtout lorsque le cancer bronchique a donné des métastases osseuses, en particulier faciales ; FONTANA a noté la fréquence des métastases hépatiques. Pour WILLIAMS et CELESTIN, le syndrome carcinoïde peut fort bien s'associer à un Cushing, à une acromégalie, à un adénome parathyroïdien ; pour SJOERDSMA et MELMON, une association de syndrome carcinoïde avec mélanodermie, avec ou sans hyperglycémie, est possible.

DELARUE et ses collaborateurs avaient dès 1960 comparé la morphologie et l'histochimie de 14 carcinoïdes digestifs avec ou sans flushing, et 13 carcinoïdes bronchiques. Ces derniers au terme de l'étude, peuvent être considérés comme l'un des aspects des tumeurs désignées sous les noms divers d'adénome, de tumeurs bénignes, d'épistome. Ces néoplasmes peuvent renfermer des éléments argyrophiles, mais la réaction argentaffine n'a pour les histiochimistes aucune spécificité. Un seul cas sur 14 a montré une tumeur bronchique très riche en sérotonine ce qui pose le problème d'une métastase d'origine digestive ; mais il ne s'agit là que d'une hypothèse non vérifiée.

Sur le plan histologique, ces deux groupes tumoraux restent distincts :

- l'un est dérivé de cellule chromo-argentaffine du tube digestif ;
- l'autre est dérivé de la glande bronchique et modifié par des réactions du conjonctif qui l'apparentent aux aspects des épithéliomas à stroma remanié.

GIRARD, PLAUCHU et REVILLARD ont rapporté en 1963 un cas de carcinoïde sécrétant d'origine bronchique, mais considéré jusqu'à la vérification comme ayant un point de départ

digestif. Il s'agissait d'un homme de 43 ans, présentant un syndrome de carcinoïdose complet, accès de flush, dyspnée asthmatiforme, diarrhée, gros foie métastatique ; biologiquement, on trouve une élévation anormale de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique urinaire, métaboliste de la sérotonine.

L'exploration radiologique et chirurgicale du tube digestif à la recherche d'un carcinoïde intestinal reste négative, de même l'autopsie qui, par contre, permet de découvrir une tumeur bronchique primitive. Pour ces auteurs, l'unicité des carcinoïdes bronchiques et digestifs s'appuie sur la présence de la sérotonine dans l'une et l'autre de ces tumeurs, et sur la possibilité de l'apparition d'un syndrome carcinoïde dans les deux cas. Devant un syndrome carcinoïde sans tumeur digestive nette, il y a donc lieu de rechercher une tumeur bronchique ; mais aussi de rechercher le syndrome biologique de carcinoïdose dans toute tumeur carcinoïde bronchique et de doser la sérotonine sur les pièces d'exérèse de ces tumeurs.

PARIENTE, EVEN et BROUET, dans une magistrale étude des carcinoïdes bronchiques, comportant des examens au microscope électronique, ont pu établir que la structure générale des carcinoïdes bronchiques est celle d'un grand nombre de tumeurs endocrines, bénignes ou malignes : neuroblastomes, phéochromocytomes, adénomes hypophysaires, adénomes parathyroïdiens, tumeurs langerhansiennes alpha ou beta, carcinoïdes digestifs. Les cellules sont groupées en flots, ou en rosette pseudo-glandulaire, elles sont remarquablement différenciées. Les cellules endocrines à sécrétion protidique contiennent pour la plupart des granules caractéristiques, petits, arrondis,

qui manquent dans les cellules endocrines sécrétant des substances lipidiques, ou stéroïdes : au niveau de la cortico-surrénale, du corps jaune, du tissu interstitiel ovarien ou testiculaire. Toujours de petite taille, inférieure à $500\text{ m}\mu$, leur diamètre est relativement caractéristique pour chaque cellule et pour chaque hormone ou chaque médiateur; aucune similitude n'existe entre les granulations dans les cellules bronchiques normales, et les grains de sécrétion des carcinoïdes. Les critères morphologiques établis permettent d'affirmer la nature endocrine des granulations carcinoïdes. La capacité sécrétoire des carcinoïdes bronchiques est voisine de celle des carcinoïdes intestinaux ; les valeurs de l'élimination 5-hydroxy-indolores urinaires sont égales. Mais leur capacité de stockage intracellulaire est plus faible en ce qui concerne la teneur en sérotonine et le nombre des grains.

L'origine des carcinoïdes bronchiques a longtemps suscité des hypothèses non vérifiées. L'étude histologique et électronique des muqueuses respiratoires n'avait pas permis de découvrir l'équivalent bronchique de la cellule entérochromaffine intestinale de Kultschitsky. Il y a donc distinction entre les carcinoïdes bronchiques et les carcinoïdes intestinaux. Un autre caractère remarquable des cellules carcinoïdes bronchiques est la présence de nombreux lysosomes primaires, réguliers, ovales, denses, de $0,5$ à $1\text{ }\mu$ tandis que les lysosomes secondaires sont rares. Ce sont les lysosomes purs qui contiennent les enzymes lytiques cellulaires, phosphatases acides, ribonucléases, estérases, peptidases, protéases, etc.. Les faits cliniques et biologiques sont en faveur d'une présence de sérotonine et de 5-OH tryptophane : dans une cinquantaine

de cas de carcinoïdes bronchiques, on a signalé la survenue du syndrome de "flush" avec diarrhée, ces tumeurs étant toujours primitives, et souvent malignes. Dans 75 p.cent des carcinoïdes bronchiques on trouve des quantités importantes de sérotonine, entre 3 et 476 microg, en moyenne 35 microg, qu'il existe ou non des métastases. L'acide 5-hydroxy-indolacétique urinaire est élevé dans 40 p.cent des carcinoïdes bronchiques primitifs bénins, et dans 90 p.cent des formes malignes, avec des taux de 20 à 1800 mg par 24 heures. Ce sont bien les granulations intra-cytoplasmiques qui sont le support de cette sécrétion hormonale, puisque le nombre de grains est proportionnel à la teneur en sérotonine. Les carcinoïdes bronchiques sont cependant moins riches en sérotonine que les carcinoïdes intestinaux, ce qui s'explique plus par un défaut de stockage que par un défaut de synthèse. Comme dans les carcinoïdes iléaux, l'activité sécrétoire des carcinoïdes bronchiques donne lieu au syndrome carcinoïde dans 50 p.cent des formes malignes, l'élimination urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique est du même ordre dans les deux localisations.

Nous terminerons ce rappel des carcinoïdes bronchiques en résumant quelques observations:

cas de LEOBARDY et J.P. BINET : une femme de 55 ans est vue pour la première fois en 1956 pour douleur à type point de côté gauche sans expectoration. On constate à l'examen radio-clinique des signes de condensation de la base du poumon gauche, et un syndrome infectieux banal ; il existe une toux chronique d'intensité variable. Echec du traitement antibiotique. La bronchoscopie permet de constater au niveau du rameau externe de la lobaire inférieure gauche un gros bourgeon qui à l'examen

histologique est un épithélioma à stroma remanié de structure trabéculaire pseudo-endocrinienne. On intervient et on est obligé de pratiquer une pneumonectomie. L'examen montre qu'il s'agit d'une tumeur carcinoïde, d'un adénome de Jackson. Malgré le caractère réputé peu malin de cette tumeur des métastases hépatiques se constituent, de même structure histologique que la tumeur primitive. Résection partielle du lobe gauche du foie. Dans les urines cependant on devait constater la présence de l'acide 5-hydroxy-indolacétique, forme d'excrétion de la sérotonine, à un taux supérieur à 30 mg/litre. Toutefois il n'y a jamais eu de syndrome carcinoïde.

Cas de DOCKERTY : une femme de 54 ans subit une pneumonectomie pour adénome bronchique du type carcinoïde : 15 mois plus tard métastase hépatique de même aspect histologique. L'excrétion d'acide 5-hydroxy-indolacétique dans les urines est très augmentée, sans signe de syndrome carcinoïde.

Cas de WARNER et SCUTHERN

1°- Une femme de 48 ans présente un syndrome carcinoïde avec métastase hépatique six ans après pneumonectomie pour carcinome du poumon. La réaction argentaffine est positive, l'excrétion du 5-HIAA s'élève à 51 mg/24 heures.

2°- Une femme de 55 ans présente cinq ans après la constatation d'un carcinoïde bronchique avec métastases hépatiques un syndrome carcinoïde, avec augmentation de l'excrétion urinaire du 5-HIAA.

Cas de STANFORD : syndrome carcinoïde chez une femme de 42 ans porteuse de métastases hé-

patiques, six ans après exérèse d'un adénome bronchique du type carcinoïde. Les urines éliminent 46 mg de 5-HIAA par 24 heures.

Cas de SCHNECKLOTH : syndrome carcinoïde avec métastases hépatiques chez un homme de 45 ans, deux ans après une pneumonectomie pour adénome bronchique du type carcinoïde. Les deux tumeurs ont le même aspect histopathologique. Dans les urines, 77 mg par 24 heures d'acide 5-HIA.

Cas de HUSSELMANN : syndrome carcinoïde chez un homme de 59 ans traité pour cancer de la prostate, avec multiples métastases. 80 mg de 5-HIAA/24 heures dans les urines. Découverte à l'autopsie d'une tumeur du lobe pulmonaire moyen droit avec métastases hilaires et vertébrales.

Cas de LUPARELLO :: syndrome carcinoïde chez une femme de 50 ans porteuse de métastases hépatiques, trois ans après une lobectomie pour adénocarcinome. Dans les urines : 157 mg/24 heures de 5-HIAA.

Cas de DEPARIS : un homme de 60 ans est atteint de tumeur carcinoïde bronchique traitée par exérèse ; neuf ans plus tard, métastases hépatiques et péritonéales de même structure histologique, avec syndrome carcinoïde très net, et élimination urinaire de 5-HIAA dans les limites normales. Pourtant l'autopsie permet d'éliminer la présence de tumeur du grêle. Pour DEPARIS, les carcinoïdes bronchiques et digestifs sont identiques.

Cas de AZZOPARDI et BELLAO : une femme de 55 ans présente une diarrhée profuse nécessitant l'hospitalisation. Mort rapide. On découvre des nodules disséminés dans les deux champs pulmonaires, dûs à un cancer à petites cellu-

les. La tumeur sécrétait de la 5-hydroxytryptamine, substance retrouvée dans les syndromes carcinoïdes d'origine digestive.

Cas de GIRARD, PLAUCHU et collaborateurs :
syndrome carcinoïde complet chez un homme de 43 ans, flush, dyspnée asthmatiforme, diarrhée, gros foie métastatique, élévation normale de l'acide 5-hydroxy-indolacétique dans les urines. La tumeur primitive est bien bronchique, et à l'autopsie on constate l'intégrité du tractus digestif.

Il est donc logique de placer le syndrome carcinoïde des tumeurs bronchiques parmi les manifestations endocrinienne paranéoplasiques, malgré les particularités de ces tumeurs carcinoïdes. Ce sont des tumeurs hautement différenciés qui sécrètent du point de vue carcinoïde, au moins trois substances dont la 5-hydroxytryptamine, analogue à celle retrouvée dans les syndromes carcinoïdes d'origine digestive, et qui représente la forme d'élimination de la sérotonine ; la 5-hydroxytryptophane, et parfois aussi des substances voisines de l'ACTH, de l'hormone antidiurétique, et peut-être de l'hormone mélanotrope et de l'hormone de croissance.

Ainsi même dans les carcinoïdes si particuliers, on finit par retrouver des sécrétions de substances à action hormonale proches les unes des autres, dont la prédominance seule permet de parler de syndrome d'hypercorticisme, d'hypergonadotrophinurie, d'hypercalcémie, d'hyperglycémie, de sécrétion d'hormone antidiurétique. On est tenté de penser que l'effet hormonal de la sécrétion de certaines tumeurs primitives des bronches est peut-être plus univoque et apparentée que la diversité

des syndromes observés ne le ferait prévoir.
C'est dans le sens de la physiopathologie des
syndromes paranéoplasiques endocriniens des
tumeurs primitives des bronches que nous es-
saierons de terminer ce travail.

-:-

DEUXIEME PARTIE

Parenté anatomophysiopathologique des cancers bronchiques d'expression endocrinienne.

I. Histopathologie.

La première question qui se pose, lorsqu'on veut faire la synthèse des faits anatomocliniques observés concernant les tumeurs primitives des bronches susceptibles de donner lieu à des manifestations endocriniennes, est de savoir si ce type de syndrome exige un type histologique tumoral, particulier.

Selon P. RAYMOND et ses collaborateurs, quatre variétés de cancers bronchiques primitifs sont à distinguer :

- les carcinomes épidermoïdes ;
- les carcinomes anaplasiques à petites cellules ;
- les adenocarcinomes ;
- les carcinomes indifférenciés qui correspondent à toutes les formes anaplasiques ne répondant pas aux critères exigés pour parler de "petites cellules" en gains de blé.

Les carcinoïdes pulmonaires, dont nous avons également parlé, constituent un groupe à part qui ne donnent pas lieu à un syndrome paraneoplasique endocrinien à proprement parler, mais qui du fait du pouvoir sécrétoire de ces tumeurs, ne pouvaient pas être exclus de notre étude, nous a-t-il semblé.

Parallèlement à ces groupes histologiques, RAY-

MOND distingue six syndromes différents :

- les sécrétions inappropriées d'hormones diurétiques ;
- les syndromes de Cushing ;
- les hypercalcémies ;
- les hyperthyroïdies ;
- les gynecomasties ;
- les syndromes carcinoïdes.

La fréquence particulière des maladies de Cushing et des hypersécrétions de pitressine dans les cancers à petites cellules a incité certains auteurs à penser que les syndromes paranéoplasiques étaient l'apanage de ces formes histologiques. Mais les carcinomes épidermoïdes sont très fréquemment observés, en particulier en présence des hypercalcémies et des gynécomasties paranéoplasiques.

Le fait important à retenir est que malgré la réalisation d'un syndrome endocrinien qui paraît devoir se rattacher à une hyperfonction hypophysaire, ou corticosurrénale, ou thyroïde, ou parathyroïdienne, c'est au niveau de la tumeur bronchique que l'on peut constater et doser la sécrétion de substances à action hormonale. Si dans certains cas d'hypercorticisme, on a pu constater une hyperplasie surrénalienne, et même une métastase néoplasique à ce niveau, il est également possible d'observer un syndrome plus fonctionnel qu'organique constitué par la sécrétion de la tumeur, et non de la glande endocrine qui logiquement aurait dû être la responsable du syndrome hormonal constaté.

o

II. Physiopathologie.

Au cours de l'évolution de la tumeur primi-

tive des bronches, les relations entre cancer et syndrome endocrinien paraneoplasique peuvent s'objectiver de diverses façons :

- dans quelques cas privilégiés, il a été possible de constater la disparition du syndrome endocrinien à la suite de l'exérèse de la tumeur. En pratique, cette éventualité demeure rare, sans doute parce que des métastases de même tissu tumoral donc siège des mêmes sécrétions d'action hormonale sont déjà constituées. Et c'est d'elles que partent alors les éliminations. Cependant la régression ou la disparition de l'endocrinopathie paracancéreuse a été observée à plusieurs reprises pour les gynécomasties ; pour les hypercalcémies, plus rarement pour les syndromes de Cushing. Cependant le plus souvent le désordre hormonal aggrave l'état du malade. On peut observer une évolution mortelle en cas d'hypercalcémie ; les intoxications hydriques par suite de sécrétion inappropriées d'hormone antidiurétique, les syndromes de Cushing, ont pu être responsables de manifestations psychiques graves.

Dans la plupart des cas, le syndrome endocrinien et le cancer coexistent dans le temps et ce sont les hypercorticismes qui paraissent la plus mauvaise influence sur le pronostic. On admet qu'un porteur de cancer bronchique à petites cellules a une survie moyenne de six mois ; en cas de syndrome de Cushing, l'espérance de vie n'est plus que de deux mois et demi en moyenne. Le syndrome endocrinien peut être le premier en date : le plus souvent il s'agit d'une gynécomastie, qui si elle est unilatérale indique en même temps le côté atteint par le cancer ; la répartition anormale de la graisse, évoquant un Cushing, une pigmentation pseudo-addisonienne associée,

sont rarement observées, mais cette association est très évocatrice d'un cancer bronchique sous-jacent ;

un syndrome polyuro-polydipsique peut lui aussi être le premier en date ;

de même, des troubles psychiques d'apparition récente, pouvant évoquer une métastase néoplasique cérébrale, seront en réalité dépendants d'une intoxication par l'eau, d'une hypercalcémie, d'un hypercorticisme, d'une hyperthyroïdie, tous syndromes relevant eux-mêmes d'un cancer bronchique encore latent ; il en sera de même des signes cardiovasculaires, hypertension artérielle, tachycardie, d'apparition brutale, chez un sujet sans antécédents vasculaires : là encore ce peut être une symptomatologie annonciatrice de tumeur primitive des bronches. Il faut également citer comme très fréquents les troubles de la repolarisation électrique.

Mais dans deux cas sur trois, l'endocrinopathie néoplasique n'est vraiment identifiée qu'après que le cancer bronchique a été reconnu. On peut donc dire que dans la plupart des cas, les syndromes paranéoplasiques connaissent d'abord une forme latente. Dans la plupart des cas, il existe de profonds troubles hydro-électrolytiques ou acidobasiques, si bien que l'on peut établir un schéma d'exploration comportant la détermination systématique de la glycémie, de l'azotémie, l'établissement d'un ionogramme sanguin et urinaire, une étude des gaz du sang artériel avec pH, un bilan phosphocalcique et une mesure de la densité urinaire. Enfin ces examens de dépistage seront complétés par une épreuve de surcharge en eau avec vérification des densités et un électrocardiogramme. Selon les résultats obtenus par ce premier bilan, on demandera des dosages hormonaux.

Puisque le syndrome hormonal est susceptible de disparaître à la suite de l'exérèse de la tumeur bronchique, c'est qu'il fait bien partie du processus cancéreux. Mais il reste à expliquer le mécanisme physiopathologique qui unit le cancer, d'une part l'endocrinopathie, d'autre part.

Dans un grand nombre de cas, il a été possible de situer au niveau du tissu tumoral lui-même le point de départ du trouble hormonal. En effet :

on trouve dans la circulation sanguine un taux anormalement important de l'hormone responsable de l'endocrinopathie, selon les cas sérotonine, vasopressine, thyroxine, cortisol; des explorations dynamiques effectuées pour tester l'activité de la glande endocrine paraissant en cause, il ressort que les résultats sont presque toujours négatifs ; la glande normalement responsable de la sécrétion de l'hormone génératrice d'endocrinopathie est trouvée non hypertrophiée, et même au repos : par exemple l'hypophyse, les parathyroïdes ne sont pas trouvées en état d'hyperactivité, d'hyperplasie ; par contre, on peut trouver une hyperplasie au niveau des glandes relais, thyroïde, surrénales ; pour ces dernières il faut mettre à part les cas de métastases au niveau de la glande. Dans le tissu tumoral, au niveau du cancer primitif des bronches mais parfois aussi au niveau de ses métastases, on a constaté la présence d'une sécrétion, on peut même dire d'une hormone, puisque doté des propriétés biologiques ou immunologiques de l'ACTH, de la TSH, de l'ADH, de la parathormine. On a même pu avec des cultures tissulaires in vitro, obtenir de la tumeur des effets endocriniens comparables à ceux qui sont observés en clinique humaine. Nous avons vu enfin qu'étudiée au microscope électronique, la cellule néoplasique possède des grains de sécrétion à allure endocrine.

Mais bien des points demeurent obscurs.

Les gynécomasties peuvent coexister avec une ostéo-arthropathie hypertrophiante pulmonique, comme si celles-ci étaient d'origine neutrophique. Toutefois même dans cette éventualité, on ne peut exclure l'hypothèse d'une hypersécrétion d'hormone somatotrope, ou de gonadotrophine.

J.P. RAYMOND pense que la cellule néoplasique pourrait éventuellement synthétiser une protéine hormonale de structure pathologique, ce qui rendrait compte des actions dissociées, ou paradoxales de "l'hormone cancéreuse ACTH-like, ou ADH-like", et aussi de la présence de composés intermédiaires ou anormaux, et du tableau d'alcalose hypokaliémique du syndrome de Cushing.

Reste encore à expliquer la relative fréquence des endocrinopathies paranéoplasiques dans le cancer primitif des bronches ; la répartition des syndromes selon les formes histologiques ; et surtout la synthèse par le cancer bronchique, de molécules complexes, et très éloignées les unes des autres. "Ces molécules paraissent même, fait statistique extraordinaire, être exceptionnellement synthétisées ensemble par le même patient, puis que l'association des divers syndromes endocriniens reste tout à fait rare."

Il est possible d'admettre que la cellule cancéreuse sécrétante doit avoir supprimé un de ses systèmes répresseurs physiologiques. Dans les conditions normales, ces répresseurs inhibent la synthèse des protéines inadaptées aux fonctions du tissu bronchique. Faut-il penser que les syndromes endocriniens sont liés entre eux, ou ont au moins une origine

commune ? On connaît la relation physiologique entre vasopressine et corticotrophine-cortisol ; il n'est pas impossible que le syndrome de Cushing paranéoplasique et le syndrome de SCHWARTZ-BARTTLER paranéoplasique ont une commune origine. Dans les insuffisances hypophysaires globales, il n'apparaîtrait pas de diabète insipide parce qu'il y aurait insuffisance en glucocorticoïdes ; on peut de même penser que les cancers bronchiques n'extérioriseraient pas de troubles cliniques hormonaux parce qu'il y a hypersécrétion parallèle de pitressine et de cortisol. Ce n'est que lorsque l'harmonie se rompt que l'endocrinopathie se constitue, et apparaît.

On admet actuellement que 10 % des carcinomes bronchiques se compliquent de syndromes endocriniens. Dans la réalité, si au lieu de chiffrer sur les constatations cliniques, on recherchait systématiquement les taux hormonaux sanguins ayant pour point de départ des tissus sécrétants ectopiques, extraglandulaires, on arriverait certainement à des taux de fréquence beaucoup plus élevés. C'est sans doute une boutade, mais on ne peut s'empêcher de penser que tous les cancers primitifs bronchiques ont les propriétés virtuelles, potentielles, de réaliser une endocrinopathie paraneoplasique. Simplement pour que celle-ci voit le jour, il faut que l'équilibre fondé sur les antagonistes hormonaux, se rompe. Les productions hormonales ectopiques les plus diverses sont réunies étroitement dans la tumeur néoplasique au niveau de laquelle elles se constituent.

On comprend alors que les ressources thérapeutiques soient très réduites. Pour que disparaisse l'endocrinopathie il faudrait supprimer la tumeur bronchique primitive, ce qui

n'est pas toujours possible. Et si son exérèse totale est possible, à la rigueur par lobectomie ou même pneumonectomie, rien ne dit que des métastases ne vont pas se reproduire ultérieurement, en particulier au niveau du foie : métastases de même nature tissulaire et endocrinienne que le cancer primitif et donc elles aussi capables de susciter ou d'entretenir le syndrome hormonal paranéoplasique. En ce qui concerne en particulier les gynécomasties et les syndromes hypercalcémiques seule l'ablation de la tumeur peut les faire régresser. Dans les syndromes hypervasopressinémiques, la restriction d'eau peut avoir des résultats. L'ortho-para'-dichlorodiphényl dichloréthane a parfois considérablement amélioré les hypercortisolismes. Des inhibiteurs hypophysaires à structure stéroïdienne, l'amino-glutéthimide, peuvent être tentés. Tous les médicaments capables de supprimer l'hypercorticisme pourraient contribuer à prolonger la survie des porteurs de cancer bronchique.

CONCLUSIONS

I. Les syndromes endocriniens paraneoplasiques, bien étudiés ces dernières années, paraissent surtout survenir en présence d'une tumeur bronchique primitive. Mais alors que longtemps leurs expressions cliniques étaient assez limitées, avec surtout pour forme la gynécomastie, des dosages biologiques plus précis et dynamiques ont permis d'établir la possibilité de voir apparaître :

des syndromes d'hypercorticisme, des Cushing ;
des hypersecrétions de gonadotrophines ;
des sécrétions inappropriées d'hormones anti-diuretiques ;
des hypercalcémies ;
des syndromes thyroïdiens ;
des hypoglycémies, plus rares.

II. Les cancers bronchiques primitifs susceptibles de donner lieu à une endocrinopathie paranéoplasique appartiennent à quatre variétés histologiques : carcinomes épidermoïdes, carcinomes anaplasiques à petites cellules ; adenocarcinomes ; carcinomes indifférenciés ; enfin carcinoïdes générateurs du flush syndrome par sécrétion de sérotonine.

III. Il a été possible de constater que les glandes endocrines au niveau desquelles la sécrétion hormonale responsable de ces divers

syndromes aurait dû avoir lieu sont généralement trouvées au repos et non en hyperfonction cela en particulier pour l'hypophyse, les parathyroïdes, alors que la glande relais, surrénale, thyroïde, peut être trouvée hyperplasiée.

IV. En fait, des dosages biologiques dynamiques ont montré que c'est au niveau de la cellule cancéreuse elle-même, au niveau de la tumeur bronchique primitive, mais aussi au niveau d'éventuelles métastases, que des substances à effet hormonale sont secrétées

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : H. BRICAIRE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

ANDRE J.F.

Les syndromes d'hypercorticisme paranéoplasiques au cours des tumeurs primitives des bronches. A propos de deux cas personnels.

Thèse de Paris 1966.

AZZOPARDI J.G., BELLAO A.R.

Carcinoid syndrome and bronchial cancer with small cells.

Thorax 1965, 20, pp. 393-397.

BECKER K.L., COTTRELL J., MOORE C.F., WINNACKER J.L., MATTHEWS M.J., KATZ S.

Gonadotrophin secretion by bronchopulmonary cancers.

Journ. Clin. Endocrinol. Metabol. 1968, 28, p. 809-818.

BERNHEIM R.

Une nouvelle activité paranéoplasique des cancers bronchopulmonaires : la sécrétion de gonadotrophines.

Presse Méd. 28 déc. 1968, 76, p. 2482.

BERSON S.A., YALOW R.S.

Hormone parathyroïdienne plasmatique au cours des adénomes parathyroïdiens, des urémies et des cancers bronchiques.

Science, 1966, 154, p. 907-917.

BOUTEILLIE M., ABELANET R., DELARUE J.

Etude au microscope électronique des caractères de sécrétion dans les carcinofides bronchiques.

Ann. Anat. Pathol. 1964, 9, p. 389-395.

BOWER B.F., MASON D.M., FORSHAM P.M.

Plasmatic antidiuretic activity and bronchial cancer.

New England Journ. Med. 1964, 272, p.934-938.

CAREY V.CI.

Hypercalcemia associated to bronchial cancer.

Am. Rev. Resp. Disease 1966, 93, p.584-586.

DELARUE J., LAUMONIER R., LAQUERRIERE R.

Les carcinofides bronchiques.

Annales Anat. Pathol. oct.-dec. 1960, 4, p. 498-507.

EVEN R., GOBERT J., LIOT F., SAVEL J., CHRETIEN J., BROUET G.

Dosage des hydroxyindoles dans les tumeurs carcinofides des bronches.

Revue Fr. Etudes Clin. Biol., 1965, 10, p. 935-945.

FARMAN Ch., COLWELL J.A.

Sécrétion gonadotrophinique par un cancer des bronches.

New Engl. Journ. Med. 1967, 277, p.1395-1399.

FAYE C., CHRETIEN J., ANDRE BOUGARAN J., PARIENTE R., CHEVALLIER J., BROUET G.

Une nouvelle observation du syndrome de Schwartz Bartler au cours d'un cancer anaplasique des bronches. Problèmes physiopathologiques concernant l'hyponatrée-

mie, la natriurèse et la régulation de la sécrétion d'aldostérone.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24 nov. 1967.

FUSCO F.D., ROSEN S.W.

Gonadotrophin secretion in bronchial cancer.

New Engl. Journ. Med. 1961, 275, p.507-509.

GAJDOS A.

Hormone parathyroïdienne plasmaticque, au cours des adénomes parathyroïdiens, des urémies et des cancers bronchiques.

Presse Méd. 4 mars 1967, 75, p. 548.

GIRARD G., PLAUCHU M., REVILLARD J.P., BEL A.

A propos d'un nouveau cas de carcinoïde sécrétant d'origine bronchique présumée jusqu'à l'autopsie à point de départ digestif.

Soc. Méd. Hôp. Lyon, 22 juin 1963,
in : Lyon Méd 1963.

HEMLEY S.D., ARIDA E.J., FINBY N.

Syndrome de Cushing associé à un cancer bronchique.

Radiology, janv. 1963, 80, p. 11-16.

de LEOBARDY J., BINET J.P., AISSAOUI AISSA.

La malignité des épithéliomas bronchiques à stroma remanié et leur pouvoir sécrétoire.

Presse Méd. 12 janv. 1963, 71, p. 71-72.

LEPRAT J.

Manifestations paranéoplasiques et cancer bronchique à petites cellules.

Revue du Praticien, 1965, 15, p. 2021-2028.

LINQUETTE P., FOSSATI P., LEFEBVRE J., RACAR-DOT A., VOISIN C.

Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique chez deux malades porteurs de cancers bronchiques à petites cellules. Etude des clearances de l'eau libre et mesure du sodium échangeable.

Ann. Endocrinol. 6 mai 1965.

MELMON K.L., JOERSDMA A.J., MASON D.T.

Carcinoid tumors of the bronchus.

Am. Journ. Med., 1965, 39, p. 568-581.

PARIENTE R., EVEN P., BROUET G.

Etude ultrastructurale des carcinoïdes bronchiques.

I. Résultats. II. Discussion.

Presse Méd. 25 janv. 1967, 75, p. 183-188

28 janv. 1967, 75, p. 221-224.

PERGOLA F., GALLIAN A. Mme, BERNADES P., CACHIN M.

Hypercorticisme et cancer bronchique.

Alcalose hypokaliémique révélatrice.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 juin 1964.

RAYMOND J.P.

Formes endocriniennes du cancer bronchique primitif.

Presse Méd., 6 juill. 1968, 76, p.1465-1466.

RAYMOND J.P., CHRETIEN J.P., LEPRAT J., BROUET G.

Les manifestations endocriniennes paraneoplasiques des cancers bronchiques primitifs : la forme endocrinienne du cancer bronchique.

Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. 1968, 22, pp. 113-141.

ROSEN S.W., BECKER C.E., SCHLAFF S., EASTON J., GLUCK M.C.

Gonadotrophinuria in bronchial cancer.
New England Journ. Med. 1968, 279, p.640-641.

STOVIN P.G.I.

Cancers bronchiques à petites cellules
et syndromes paraneoplasiques.
Am. Rev. Resp. Diseases 1965, 92, p.484-488.

THIBAULT Ph.

Cancers bronchiques et substances hormonales.
Presse Méd. 8 janv. 1966, 74, p. 59-60.
Secrétion de gonadotrophines par un cancer bronchique.
ibid. 18 mai 1968, 76, p. 1209.

VERLEY J., KOURILSKY R.

Etude au microscope électronique des tumeurs carcinoïdes des bronches.
Journ. Fr. Méd. Chir. Thor., 1965, 19,
p. 35-45.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	19
PREMIERE PARTIE - Les faits anatomo- cliniques	25
I . Syndromes hypophysaires	26
II . Syndromes parathyroïdiens	41
III. Syndromes thyroïdiens	43
IV . Syndromes hypoglycémiques	43
V . Syndromes carcinoïdes	44
DEUXIEME PARTIE - Parenté anatomophy- siologique des cancers bronchiques d'expression endocrinienne	53
I . Histopathologie	53
II . Physiopathologie	54
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63

